

Corresponding to US 5,973,069

世界知的所有権機関

PCT

国際事務局



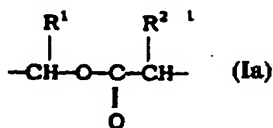
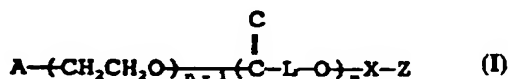
(4)

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C08G 65/32		A1	(11) 国際公開番号 WO96/32434
			(43) 国際公開日 1996年10月17日(17.10.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01020 (22) 国際出願日 1996年4月12日(12.04.96) (30) 優先権データ 特願平7/89373 1995年4月14日(14.04.95) JP (71) 出願人：および (72) 発明者 片岡一則(KATAOKA, Kazumori)[JP/JP] 〒277 千葉県柏市大室1083-4 Chiba, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 長崎幸夫(NAGASAKI, Yukio)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町けやき台3-5-17 Ibaraki, (JP) 加藤政雄(KATO, Masao)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市上広岡460-167 Ibaraki, (JP) 岡野光夫(OKANO, Teruo)[JP/JP] 〒272 千葉県市川市国府台6-12-12 Chiba, (JP) 中村輝郎(NAKAMURA, Teruo)[JP/JP] 〒277 千葉県柏市中央2-3-18 カーサ・サニーオーク205 Chiba, (JP)		(74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : POLYETHYLENE OXIDES HAVING SACCHARIDE RESIDUE AT ONE END AND DIFFERENT FUNCTIONAL GROUP AT ANOTHER END, AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称 片末端に糖、他末端に異なる官能基を有するポリエチレンオキシド及びその製造方法

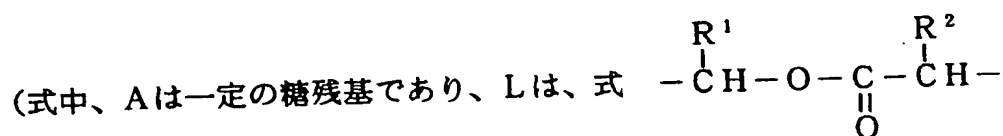
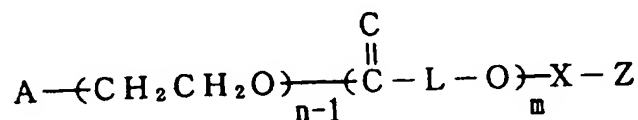


(57) Abstract

Heterotelechelic oligomers or polymers represented by general formula (I), wherein A represents a definite saccharide residue; L represents (Ia) or (Ib) (wherein R¹ and R² represent each independently lower alkyl, aralkyl or aryl); X represents a single bond or -CH₂CH₂-; Z represents a functional group, for example, a group forming an unsaturated ester or ether, halogen bonded to -CH₂CH₂-, etc.; n is a number of from 5 to 10,000 and m is 0 or a number of from 2 to 10,000; and micelles with the use of a block polymer of a polyethylene oxide having a saccharide residue at one end with a polyester. These oligomers or polymers are expected to have a high bioavailability and be usable in the fields of drug carriers and diagnostics.

(57) 要約

下記式



または $-(CH_2)_4-$ を表し、ここで R^1 および R^2 は独立して、低級アルキル、アラルキルもしくはアリールを表し、Xは単結合または $-CH_2CH_2-$ であり、Zは不飽和エステルもしくはエーテルを形成する基または $-CH_2CH_2-$ に結合するハロゲン等の官能基であり、nは5~10,000であり、そしてmは0または2~10,000である)で表されるヘテロテレケリックオリゴマーまたはポリマーが提供される。さらにそれらの製造方法も提供される。また、末端に糖残基を有するポリエチレンオキシド-ポリエステルブロックポリマーを用いた高分子ミセルも提供される。これらのオリゴマーまたはポリマーは生物学的利用能の高いことが予期でき、薬物担持用担体や診断試薬の分野で利用できる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LR	レソト	RO	ルーマニア
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	RU	ロシア連邦
BB	バハマ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BE	ベルギー	GB	グレートブリテン及び北アイルランド連合王国	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BG	ブルガリア	GG	ギニア	MC	モナコ	SI	スロベニア
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドバ	SK	スロバキア
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	ML	マリ	TD	チャド
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TI	トルコ
CH	スイス	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CI	コートジボワール	JP	日本	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CM	カメルーン	KE	ケニア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CN	中国	KG	キルギス	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CU	キューバ	KR	大韓民国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
				NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
						VN	ベトナム

明 細 書

片末端に糖、他末端に異なる官能基を有するポリエチレンオキシド及び
その製造方法

5

技術分野

本発明は片末端に糖、他末端に異なる官能基を有するオリゴマーまたはポリマー（ヘテロテレケリックオリゴマーまたはポリマー）、およびその製造方法に関する。

10 背景技術

ポリエチレンオキシドはその水溶性、非免疫原性といった特性を持ち、タンパク質や薬物等の生理活性物質の修飾剤としての利用をはじめ、生物学、医用工学への応用が注目されてきている。

例えば、タンパク質をポリエチレングリコールで修飾することにより、
15 その免疫原性は著しく低下する事が知られている（タンパク質ハイブリッド、稲田祐二、前田浩共著、共立出版（1988））。このようにタンパク質にポリエチレンオキシドを結合させる際にはポリエチレンオキシド末端にタンパク質末端と反応する官能基が必要となる。一般に、タンパク質の表面にはカルボキシル基、アミノ基、水酸基、メルカプト基等、
20 様々な官能基が存在し、ポリエチレンオキシドと反応させる際にどのような官能基を選ぶかはそのタンパク質の生理活性にしばしば大きな影響を及ぼす。

現在、工業的に合成されているポリエチレンオキシド誘導体は、両末端に水酸基を有するものあるいは片末端に非反応性のアルコキシ基、他

末端に水酸基を有するものがほとんどである。水酸基（またはヒドロキシ
シル基）、アルデヒド基やアミノ基等に比べて反応性が小さいため、他
の官能基に変換する試みが行われている（Synth. Commun., 22（1
6）, 2417-2424（1992）；J. Bioact. Compat. Pol
ym., 5（2）227-231（1990））。しかしながら、上述のよ
うにタンパク質への修飾剤として利用するには反応または利用態様が限
定されてしまう欠点があった。

さらに最近、ある機能を有するタンパク質と抗体等他の機能を有する
化合物をポリエチレンオキシドでつなぐヘテロ結合の重要性が叫ばれつ
つある。この場合、両末端に異なる官能基を有するポリエチレンオキシ
ド誘導体が必要になる。このようなヘテロポリエチレンオキシドの合成
のために、両末端水酸基を有するポリエチレンオキシドを出発原料とし
た方法がある（Poly (ethylene glycol) Chemistry ; J M/Harri
s, Plenum Press, 1992）。しかしながら、このような方法では
未反応物、副反応物および両末端とも修飾された過反応物等の混合物と
して生成物が得られるため、目的の生成物を単離するには、カラム法等
により精製する必要がある、収率や純度の点が問題が大きい。

このような問題点を克服するため、発明者らは最近、官能基を有する
アルコールあるいはアミンのアルカリ金属塩を開始剤としてエチレンオ
キシドの重合を行い、両末端にアミノ基、アルデヒド基、メルカプト基、
カルボキシ基、水酸基などの異なる官能基を定量的に有するヘテロポ
リエチレンオキシドの合成法を見いだしてきている（特願平5-009
168号；特願平5-194977号；特願平6-94532号；特願
平6-117262号；および特願平6-228465号）。

- 片末端に糖残基を有するヘテロポリエチレンオキシドの定量的合成はいまだ行われていない。糖類は生体の各成分と親和性を有し、特異的に相互作用することからポリエチレンオキシドの片末端に糖残基、他末端に反応性官能基を定量的に導入することが出来れば、生体成分に対する
- 5 特異的な親和性を有し、生物学的利用能（bioavailability）の高い化合物を手にすることができる。また、このような化合物は標的指向性を有するドラッグデリバリー用担体や診断用材料の前駆体等への応用が期待できる材料となるであろう。

- 本発明の目的は、一方の末端に糖残基、他方の末端に糖以外の反応性
- 10 官能基を有する（ヘテロテレクリック）ポリエチレンオキシドおよびポリエチレンオキシド-ポリエステル誘導体を提供するとともに、そのような誘導体を選択的に、しかも容易に効率よく製造する方法を提案することにある。

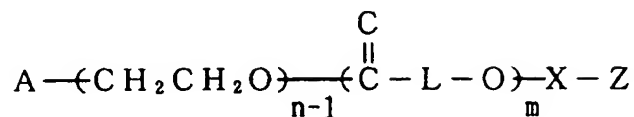
発明の開示

- 15 本発明者らは、選択的にヒドロキシル基が保護された糖類ならびに環状モノマーとしてのエチレンオキシドおよびラクチドもしくはラクトンの系についてリビング重合を応用することにより、糖残基を一方の末端に有し、他方の末端に糖以外の反応性官能基をもつヘテロテレクリックで、かつ分子量分布が狭くそして所望の重合度のオリゴマーおよびポリ
- 20 マーが自由に製造できることを発見した。その上こうして製造されるポリエチレンオキシド誘導体は、生物学的利用能に優れることが期待でき、生化学的および／または医療分野に都合よく利用できる材料または前駆体となるであろう。

したがって、本発明によれば、下記式（I）で表れるポリエチレンオ

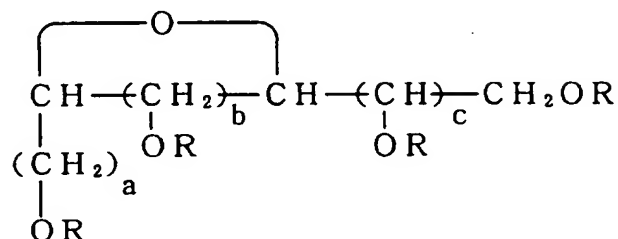
キシド誘導体が提供される。

式 (I)



5

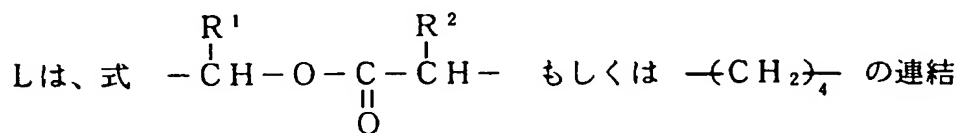
式中、Aは、式



10

(ここで、基Rは、それぞれ独立して、その中の1個が隣接するメチレン基と酸素原子を介して共有結合する結合手を表し、そして他のRが酸素原子またはC₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルカルボニルまたはトリ-C₁₋₅アルキルシリル（これらのアルキルは同一もしくは異なっている）であるか、あるいは2個のRが一緒になって、それらが結合する酸素原子と共にアセタールを形成するC₃₋₅アルキリデンもしくはC₁₋₃アルキルでメチンが置換されていてもよいベンジリデンであり、aは0もしくは整数1であり、bは2もしくは3の整数であり、そしてcは0もしくは整数1である）の糖残基を表し、

20 nは5～10,000の整数であり、



基（ここで、R¹およびR²は独立して、水素原子C₁₋₆アルキル、アリ

ールもしくは C_{1-3} アルキルアリアルである)を表し、

m は0または2~10,000の整数であり、

X は単結合または $-CH_2CH_2-$ であり、そして

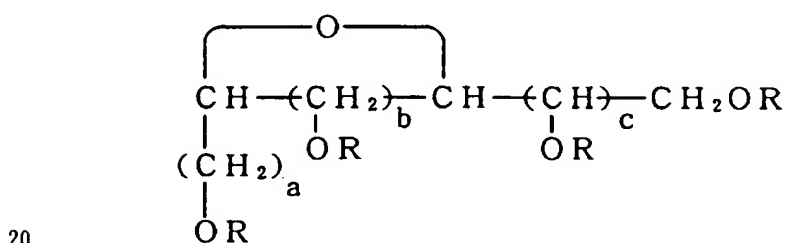
Z は、 X が単結合の場合、水素原子もしくはアルカリ金属であるか、

- 5 アクリロイル、メタクリロイル、シンナモイルもしくは p -トルエンスルホニルであるか、またはアリル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、ビニルベンジル、ジ- C_{1-5} -アルキルオキシ- C_{2-3} アルキル、もしくはアルデヒド- C_{2-3} アルキルであり、あるいは、 X が $-CH_2CH_2-$ であって、 m が0である
10 場合は、ヒドロキシル、メルカプト、アミノもしくはハロゲン原子である。

また、もう一つの態様の本発明によれば、下記の工程を含んでなる上記式(I)で記載されるポリエチレンオキシド誘導体の製造方法も提供

- 15 される。

工程(1): 式(II)

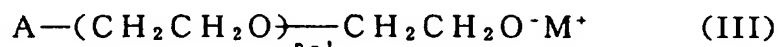


(式中、基 R は、それぞれ独立して、その中の1個がアルカリ金属(M)例えばナトリウム、カリウムまたはセシウムを表し、そして他の R が C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキルカルボニルまたはトリ- C_{1-5} アルキルシリル(これらのアルキルは同一もしくは異なっている)であるか、あるいは

は2個のRが一緒になって、それらが結合する酸素原子と共にアセタールを形成するC₃₋₅アルキリデンもしくはC₁₋₃アルキルでメチンが置換されていてもよいベンジリデンであり、aは0もしくは整数1であり、bは2もしくは3の整数であり、そしてcは0もしくは整数1である)

5 で表される重合開始剤の存在下で、エチレンオキシドを重合させる。

工程(2) : 必要により、工程(1)で得られた式(III)



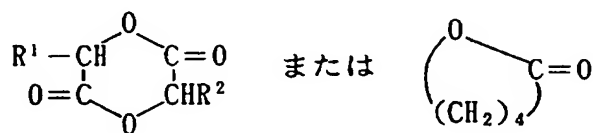
(式中、Aおよびnは、式(I)について定義したとおりである)

で表れるオリゴマーまたはポリマーを、

10

(i) 加水分解するか、あるいは

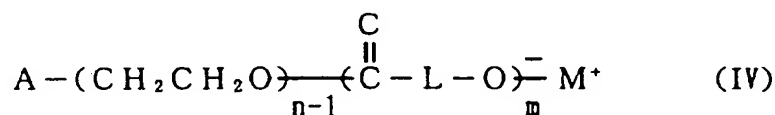
(ii) 式



15

(式中、R¹およびR²は、式(I)について定義したとおりである)

と反応させて、式(IV)



20

(式中、A、L、mおよびmは、式(I)について定義したとおりである)

で表れるオリゴマーまたはポリマーを得る。

工程(3) : 必要により、工程(1)または(2)で得られるいずれかのオリゴマーまたはポリマーと、

(i) アクリル酸、メタクリル酸もしくはp-トルエンスルホン酸またはその反応性誘導体と反応させるか、

(ii) 式 (V)



- 5 (式中、haloは塩素、臭素またはヨウ素であり、そしてEはアリル、カルボキシメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、ビニルベンジル、N-フタルイミドエチル、N-フタルイミドプロピルまたはN-フタルイミドブチルである)

で表れるハロゲン化物を反応させる。ならびに

- 10 工程(4)：必要により、糖残基Aの前記結合手以下の基Rを、脱離する。

こうして、本発明によれば、新規な式(I)で表されるヘテロテレケリックのポリエチレンオキシドまたはポリエチレンオキシド-ポリエステル誘導体は、目的に応じて任意の重合度を有し、かつ単分散性または
15 一峰性(mono-modal)のポリマーまたはオリゴマーが提供されるとともに、それらの効率のよい製造方法が提供される。

- 式(I)で表される誘導体は、各種薬物の担持用またはドラッグデリバリー用担体として、また適当なタンパク質、例えば抗体等を誘導体の官能基を介して結合させること、等により、標的指向性を有する薬物の
20 担持用担体や診断用試薬などへの用途を有するものと期待される。また、式(I)のmが2~10,000の整数を表す誘導体は水性溶媒中で安定な高分子ミセルを形成するので、特に薬物担持用担体としての利用可能性を有する。

図面の簡単な説明

図1は、 α -末端に1,2:5,6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックポリエチレンオキシド（後述する実施例1のサンプル）のゲルパーミエーションクロマトグラムである。（条件：カラム：TS
5 L-Ge1（G4000HXL, G3000HXL, G2500HXL）；溶出溶媒：THF（含2%トリエチルアミン）；流速：1ml/min.）

図2は、 α -末端に1,2:5,6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックポリエチレンオキシド（後述する実施例1のサンプル）
10 のプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

図3は、 α -末端に3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックポリエチレンオキシド（後述する実施例2のサンプル）のゲルパーミエーションクロマトグラムである（操作条件
15 は図1に同じ）。

図4は、 α -末端に3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックポリエチレンオキシド（後述する実施例2のサンプル）のプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

20 図5は、 α -末端に1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン-D-ガラクトピラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックポリエチレンオキシド（後述する実施例3のサンプル）のゲルパーミエーションクロマトグラムである（操作条件は、流出溶媒をTHFとしたこと以外、図1に同じ）。

図7は、6位の水酸基に定量的にポリエチレンオキシド鎖を有するグルコース（後述する実施例4のサンプル）のプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

本発明に従う式（I）のポリエチレンオキシド誘導体における、式中

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{CH} - (\text{CH}_2)_b - \text{CH} - (\text{CH})_c - \text{CH}_2\text{OR} \\ | \qquad \qquad | \qquad \qquad | \\ (\text{CH}_2)_a \quad \text{OR} \qquad \text{OR} \\ | \\ \text{OR} \end{array}$$

で表される単糖残基であれば、それらが天然物に由来するものであるか、または天然物からの誘導体もしくは化学合成品であってもよい。このような糖残基を誘導するのに都合のよい天然物に由来する糖類としては、限定されるものでないが、グルコース、ガラクトース、マンノース、フルクトース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、グロース、イドースおよびタロース等を挙げることができる。これらのうち、好ましいものは、本発明のポリエチレンオキシド誘導体の使用目的に応じて異なるので限定することはできないが、原料の入手容易性等の観点から、一般に、グルコース、ガラクトース、

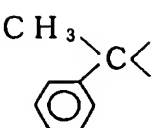
マンノース、フルクトース、リボースおよびキシロースを挙げることができ、かかる観点から特に好ましいものとしては、グルコースおよびガラクトースを挙げることができる。

上記糖残基のRは、式(I)の誘導体のポリエチレンオキシドセグメントの α -末端メチレン基と、R基が結合する酸素原子を介して該糖残基が共有結合するための結合手となる1個のRを除いて、糖残基の全てのヒドロキシル基を保護し、さらなる反応に式(I)の誘導体を供することが意図されているので、必要により、選択的に脱保護が可能な基であるか、あるいは水素原子である。このような保護基の具体的なものとしては、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルカルボニルおよびトリ-C₁₋₅アルキルシリル基が挙げられる。上記各基のアルキル部分は、直鎖もしくは分枝のアルキルであることができ、例えば、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、iso-ペンチル等である。なお、トリ-C₁₋₅アルキルシリルにおけるアルキル部分は、3個のアルキル基が同一もしくは異っていることができるが、好ましくは、すべて同一のアルキル部分をもつ、トリメチルシリル、トリエチルシリルおよびトリプロピルシリル等であることが好ましい。

また、基Rは、2個のRが一緒になって、それらが結合する酸素原子

と共にアセタール $\left(\begin{array}{c} R' \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R'' \end{array} \begin{array}{c} O- \\ \diagdown \\ \\ \diagup \\ O- \end{array} \right)$ を形成するC₃₋₅アルキリデン、

例えばイソプロピリデン、1-ブチリデン、2-ブチリデンおよび3-ペンチリデン等、ならびにC₁₋₃アルキルでメチンが置換されていてもよいベンジリデン、例えば、ベンジリデン ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} <$) およびメチ

ルベンジリデン () 等であってもよい。2個のRがこれら

のアセタールを形成する場合は、これらの基Rを選択的に離脱し、Rが
 5 水素原子を有する（ヒドロキシル基が脱保護された）糖残基をもたらす
 上で好都合である。

上記式中の a、b および c は、出発原料として選ぶ糖類に応じて変動
 する 0 またはある整数を意味し、a は 0 もしくは 1 であり、b は 2 もし
 くは 3 であり、そして c は 0 もしくは 1 である。例えば、出発原料がグ
 10 ルコースである場合、その分子内ヘミアセタール形態の D-グルコピラ
 ノースを例にとると、a は 0 であり、b は 3 であり、そして c は 0 であ
 るか、あるいは D-グルコフラノースのときは、a は 0 であり、b は 2
 であり、そして c は 1 である。従って、上記糖残基には、これらのいず
 れの形態も包含される。一方、出発原料がガラクトースである場合、a
 15 は 0 であり、b は 3 であり、そして c は 0 である。

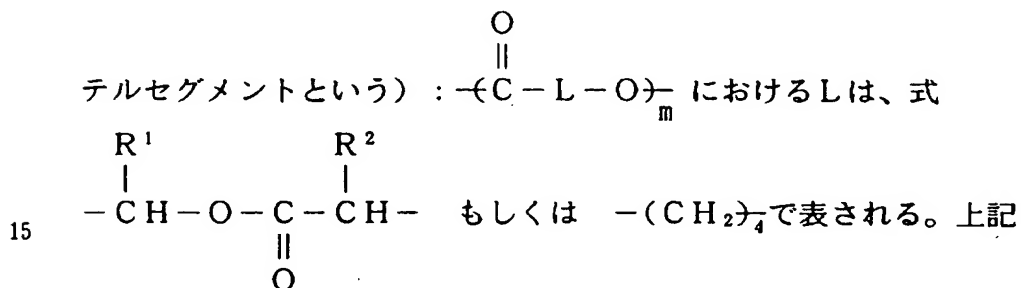
式 (I) 中のエチレンオキシドに由来するセグメント：

$-(CH_2CH_2O)_n-$ における n は、本発明のリビング重合による製造方
 法によれば、重合開始剤に対するエチレンオキシド（モノマー）の量の
 割合を調整することにより、理論上、任意の n 数をもたらすことができ
 20 るが、本発明の目的に沿うには、n は 5～10,000 の整数のいずれ
 かをもつのがよい。n が 5 未満では、一般的に、その n 数をもつオリゴ
 マー（またはポリマー）の分子量分布を狭く維持したものを得るのが困
 難となり、単分散性または一峰性のオリゴマー（またはポリマー）を提
 供するのが困難となる可能性があるからである。一方、n は、最高 10,

000の整数を表す。上記のように、本発明の製造方法に従えば、理論上、さらに高重合度のポリマーを提供することが可能であるが、薬物担持担体用等の前駆体として本発明のポリエチレンオキシド誘導体を使用する場合、nが10,000以下であることが好ましいものと考えられるからである。

ところで、本発明の誘導体は、それらを経てさらなるオキシエチレンまたはエステルセグメントを伸長するための中間原料として使用することも、予期されていることを理解しなければならない。しかしながら、より具体的には、本発明の式(I)の誘導体の好ましいnは10~200、より好ましくは20~50の整数をとる場合である。

式(I)のラクチドまたはラクトンに由来するセグメント(ポリエス



R¹およびR²は、独立して水素原子、C₁₋₆アルキル、アリールもしくはC₁₋₃アルキルアリールである。

C₁₋₆アルキルは、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、iso-ペンチル、ヘキシル等の直鎖もしくは分枝の低級アルキル基であり、そしてアリールは好ましくはフェニルであり、C₁₋₃アルキルアリールは、ベンジル、エチルベンゼン等である。これらのセグメントは、通常、α-ヒドロキシカルボン酸のラクチドから誘導され、生物学的利用能等を考慮すると、グリコ

ール酸、乳酸もしくは2-ヒドロキシイソ酪酸またはこれらの2種が組み合わさったラクチドから誘導されるものが好ましい。すなわち、 R^1 および R^3 が、独立して水素原子、メチルまたはiso-プロピル基であることが好ましい。

5

$$\text{セグメント: } \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-(C-L-O)}_m \end{array}$$
 は、任意のセグメントであり、 m が0（該セグメントをもたない）であるか、あるいは m が2～10,000の整数をとり、ブロックポリマーを形成してもよい。ブロックポリマーを形成する場合、このセグメントは、一般に、本発明のポリエチレンオキシド誘導体に疎水性部分を提供する。したがって、本発明の誘導体（ブ
 10
 ロックポリマー）の使用目的や基 R^1 および R^2 の性質に応じて、好ましい m の大きさは変動するが、一般的に、 m は、5～200、であることが好ましく、さらには10～100であることがより好ましい。

式(I)の-X-ZにおけるXは、Zが $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_{n-1}$ または

15

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-(C-L-O)}_m \end{array}$$
 セグメントの ω 位の酸素原子と直接共有結合する単結合であるか、またはエチレン($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$)であることができる。したがって、 m が0の場合、このエチレン基は、エチレンオキシドの付加に伴う $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ に由来することができる。


20
 Zは、Xが単結合の場合、アルカリ金属または水素原子であることができる。これらは、通常、糖残基Aのアニオンを重合開始剤とし、モノマーとしてエチレンオキシド、そして場合によりラクチドもしくはラク톤をリビング重合させたときの反応生成物またはその加水分解物として提供される。したがって、アルカリ金属の代表的なものとしては、ナ


トリウム、カリウムおよびセシウムが挙げられる。

Zがアルカリ金属または水素原子以外を表す場合の本発明のポリエチレンオキシド誘導体は、その ω 末端ヒドロキシル基を介して形成される、別の官能基を有する各種エーテルまたはエステルとして提供することも

5 できる。したがって、

Zはアクリロイル ($-\text{COCH}=\text{CH}_2$)、メタクリロイル

($-\text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、シンナモイル ($-\text{COCH}=\text{CH}$ )

およびp-トルエンスルホニル ($-\text{SO}_2$  $-\text{CH}_3$) 等のエステルを形成することのできる基であることができる。一方、エーテルを形成する

10 ことのできるZとしては、アリル ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)、カルボキシメチル ($-\text{CH}_2\text{COOH}$)、カルボキシエチル


($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)、エトキシカルボニルメチル

($-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$)、エトキシカルボニルエチル

($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$)、2-アミノエチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)、

15 3-アミノプロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)、4-アミノブチル

($-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)、ビニルベンジル

($-\text{CH}_2$  $-\text{CH}=\text{CH}_2$)、およびジ- C_{1-5} アルキルオキシ- C_{2-3} -

アルキル、例えば2,2-ジメチルオキシエチル

($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$)、2,2-ジエトキシエチル

20 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$)、3,3-ジメトキシプロピル

($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$)、ならびにアルデヒド- C_{2-3} アルキル

($-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CHO}$) を挙げることができる。

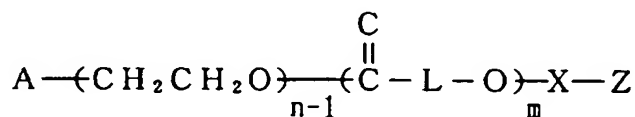
さらに、Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し、mが0を表す場合には、Zはヒドロキシル、メルカプト ($-\text{SH}$)、アミノ ($-\text{NH}_2$)、およびハロ

ゲン例えば、塩素、臭素、ヨウ素、であることができる。これらの置換基をもつ式（I）の誘導体は、通常、 ω -末端p-トルエンスルホン化物からのそれ自体既知の反応により得ることができる。

以上の各置換基が組み合わさって構成する本発明のより具体的なポリ

- 5 オキシエチン誘導体（化合物）を例示すれば、下記表1のものが挙げられる。

表1



10

15

20



化合物 No.	A	糖の結 合位置	n-1	$\overset{O}{\parallel}$ $-(C-L-O)-$	m	X	Z
1	Glu(p)* ¹⁾	3-0	20~50	-	0	-	H
2	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	K
3	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	COC(CH ₂)=CH ₂
4	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	COCH=CH ₂
5	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	SO ₂ -  -CH ₃
6	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ -CH=CH ₂
7	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ COOC ₂ H ₅
8	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅
9	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ CH ₂ NH ₂
10	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ -  -CH=CH ₂
11	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ CHO
12	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ CH ₂ CHO

表 1 (続き)

化合物 No.	A	糖の結 合位置	n-1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-(C-L-O)-} \end{array}$	m	X	Z					
13	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	Cl					
14	Glu(p)	3-0	20~50	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	SH					
5	15~22	化合物No. 1、3、4、6、9、10、13および14の対応する脱保護 ^{*2)} 化合物										
23	Glu(脱保護)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ COOH					
24	Glu(脱保護)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ CH ₂ COOH					
25	Glu(脱保護)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ CHO					
10	26	Glu(脱保護)	3-0	20~50	-	0	-	CH ₂ CH ₂ CHO				
27~52	化合物No. 1~26の糖の結合位置が6-0である化合物No. 1~26に対応する化合物											
53~66	化合物No. 1~14のGlu(p)がGal(p) ^{*3)} であり、糖の結合位置が6-0である化合物No. 1~14に対応する化合物											
67~74	化合物No. 1、3、4、6、9、10、13および14のGlu(p)がGal(脱保護)であり、糖の結合位置が6-0である化合物No. 1、3、4、6、9、10、13および14に対応する化合物											
15	75~78	化合物No. 23~26のGlu(脱保護)がGal(脱保護)であり、結合位置が6-0である化合物No. 23~26に対応する化合物										
79~92	化合物No. 1~14のGlu(p)がMan(p) ^{*4)} であり、糖の結合位置が4-0である化合物No. 1~14に対応する化合物											
93~100	化合物No. 1、3、4、6、9、10、13および14のGlu(p)がMan(p)(脱保護)であり、糖の結合位置が4-0である化合物No. 1、3、4、6、9、10、13および14に対応する化合物											
20	101~104	化合物No. 23~26のGlu(脱保護)がMan(脱保護)であり、糖の結合位置が4-0である化合物No. 23~26に対応する化合物										

105 Glu(p)	3-0	20~50	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}-\text{O}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	20~100	-	H
106 Glu(p)	3-0	20~50	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}-\text{O}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	20~100	-	K
107 Glu(p)	3-0	20~50	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}- \end{array}$	20~100	-	H
108 Glu(p)	3-0	20~50	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}- \end{array}$	20~100	-	K
109~118Gal(p)	6-0	20~50	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}-\text{O}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	20~100	-	化合物No. 3 ~12に対応 する基
119~128	化合物No. 109~118のGal(脱保護)に対応する化合物					

注) *¹⁾ Glu(p)はグルコースの3位ヒドロキシル基以外のヒドロキシル基がイソプロピリデン基によって保護されていることを意味する。

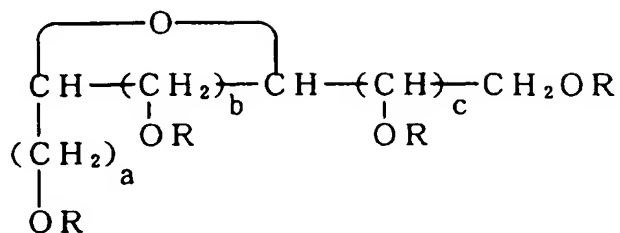
*²⁾ 脱保護は、イソプロピリデン基またはベンジリデン基が脱離してヒドロキシル基になっていることを意味する。

*³⁾ Glu(p)は、ガラクトースの6位ヒドロキシル基以外のヒドロキシル基が、1,2-ジ-O-イソプロピリデン基によって保護されていることを意味する。

*⁴⁾ Man(p)は、マンノースの4位ヒドロキシル基以外のヒドロキシル基がイソプロピリデン基によって保護されていることを意味する。

以上の本発明で提供されるポリエチレンオキシド誘導体は、下記工程からなる本発明の製造方法により、効率よく得ることができる。

工程(1) : 式(II)



5 (式中、R、a、bおよびcは上記に定義したとおりである)

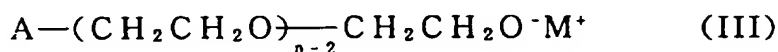
のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはセシウム）グリ
コシドを、反応開始剤としてエチレンオキシドとリビング重合を行う。

式（II）のアルカリ金属グリコシドは、単糖の一つのヒドロキシル基
を除き、他のヒドロキシル基を保護した後、メタル化して得ることがで
10 きる。このメタル化は、メタル化剤としてナトリウムやカリウムのよう
なアルカリ金属、ナトリウムナフタレン、カリウムナフタレン、クミル
カリウム、クミルセシウム等のような有機金属、水素化ナトリウム、水
素化カリウム等のような金属水素化物等を使用して行うことができる。

こうして得られる式（II）の化合物をエチレンオキシドと反応させる
15 には、好ましくは無溶媒下または無水の非プロトン性溶媒中広範な温度、
−50℃〜300℃、好ましくは10℃〜60℃、都合よくは室温下（2
0〜30℃）で行うことができる。反応は、加圧または減圧下で実施し
てもよい。使用する溶媒は、限定されるものでないが、例えば、ベンゼ
ン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等があ
20 げられる。反応容器は特に限定しないが、例えば丸底フラスコ、オート
レーブ、耐圧封管等が用いられる。反応容器内は外気と遮断できること
が好ましく、不活性ガスで充填できればなお好ましい。反応溶液の濃度
は0.1ないし95重量%、より好ましくは1ないし80重量%、最も
好ましくは3ないし10重量%とするのが望ましい。

こうして得られる式 (III) の重合体は、それ自体本発明の式 (I) の誘導体に包含されるが、さらに加水分解および場合により糖残基のヒドロキシルの保護基を脱離させて、式 (I) の m が 0 で、 $-X-Z$ が水素原子を表す本発明の誘導体を提供することができる。

5 工程 (2) : 式 (III)

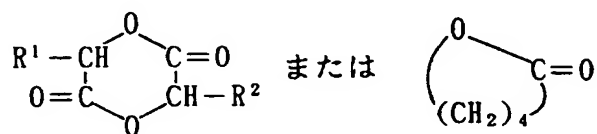


(A および n は上記に定義したとおりであり、

M はナトリウム、カリウムまたはセシウムである)

で示されるオリゴマーまたはポリマーに、式

10



(式中、 R^1 および R^2 は上記に定義したとおりである)

の環状モノマーを反応させる。反応温度は特に限定されるものでないが、

15

工程 (1) と同様に室温で行うことができる。また、この工程は、工程 (1) の反応混合物に環状モノマーを添加することによって行うことができる。

工程 (1) および (2) におけるモノマーの使用量は、目的とする式

(I) の n および m の数で示されるそれぞれの重合度に応じて調整する

20

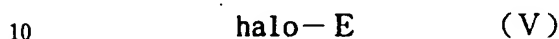
ことができる。例えば、工程 (1) においては、式 (II) の化合物とエチレンオキシドの使用割合は、それぞれモル比で 1 : 1 ないし 1 : 10,000、より好ましくは 1 : 5 ないし 1 : 10,000、最も好ましくは 1 : 20 ~ 200 ないし 1 : 50 ~ 200 が望ましい。

工程 (3) : 工程 (2) で得られる式 (IV) のブロックオリゴマーまた

はポリマーは、それ自体本発明の式 (I) の誘導体に包含されるが、さらに加水分解および場合により糖残基のヒドロキシル基の保護基を脱離させて、式 (I) の m が 2 ~ 10,000 の整数を表し、 $-X-Z$ が水素原子を表す本発明の誘導体を提供することができる。

- 5 工程 (3) では、上記式 (III) および (IV) のアルカリ金属アルコキシドを加水分解して ω -末端ヒドロキシル体とし、これを

(i) 不活性有機溶媒中で、アクリル酸、メタクリル酸もしくは p -トルエンスルホン酸と反応させて、 ω -末端エステル化物を生成するか、または式 (V)



(式中、haloおよびEは上記に定義したとおりである)

のハロゲン化物と反応させて ω -末端エーテル化物を提供する。

これらの反応は、それ自体既知のエステル化またはエーテル化法に従って行うことができるが、具体的には、後述する実施例を参照されたい。

- 15 なお、上記 (i) の有機酸は、それぞれ、酸無水物または酸ハロゲン化物の反応性誘導体を使用するのが好都合である。

また、 ω -末端にメルカプト基を導入する場合には例えば、式 (III) または (IV) の加水分解を p -トルエンスルホンクロリド等により ω -末端トシル化し、次いでチオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、水硫化カリウムなどの求電子剤との反応により ω -末端にチオエステル基を
20 導入し、その後アルカリ或いは酸で処理することにより糖残基の脱保護を行うと同時に ω -末端チオエステルの加水分解を行い、一般式 (I) で表される化合物を得ることができる。またジチオジエタノールジトシラートのような $S-S$ 結合を有する p -トルエンスルホン酸エステルと

式 (III) または (IV) の加水分解とのカップリング反応、それに続く還元反応によりメルカプト末端基を得、その後アルカリ或いは酸で処理することにより糖残基の脱保護を行い、式 (I) で表される化合物を得ることができる。

- 5 ω -末端にアミノ基を導入する場合には例えば、式 (III) または (IV) の加水分解を求電子剤として N-(2-ブロモエチル) フタルイミド、N-(3-ブロモプロピル) フタルイミド、1-ブロモ-2-(ベンゼンアミノ) エタン、N-(2-ブロモエチル) カルバミン酸ベンジル等を反応させ、その後アルカリあるいは処理することにより糖残基の脱保護を行う
- 10 と同時に ω -末端イミド結合の加水分解を行い、式 (I) で表される化合物を得ることができる。

- ω -末端にアルデヒド基を導入する場合には、例えば、2,2-ジメトキシエチルクロリド、2,2-ジエトキシエチルクロリド、2,2-ジメトキシエチルブロミド、2,2-ジエトキシエチルブロミド、3,3-ジメト
- 15 キシプロピルクロリドなどのアセタール基を有するハロゲン化アルキルを反応させ、その後アルカリあるいは酸で処理することにより糖残基の脱保護を行うと同時に ω -末端アセタールの加水分解を行い、式 (I) で表される化合物を得ることができる。

- 工程 (4) : 上記で得られるオリゴマーまたはポリマーは、必要により、
- 20 糖残基の保護基を脱離して、糖残基の保護基 R (R が結合手を表す以外の基) が脱離した (R は水素原子である) 本発明の式 (I) の誘導体を提供する。保護基 R の選択的脱離を行う上で好ましいのは、保護基 R の 2 個が一緒になってアセタールを形成する場合であって、脱離反応はトリフルオロ酢酸等を使用する酸加水分解に付すのが好都合である。

糖残基のRおよび他の部分の保護基（基Zが保護基をもつ場合）を加
水分解する際に使用する試薬としては、上述のトリフルオロ酢酸の他、
塩酸、硫酸、硝酸、蟻酸、フッ化水素の様な酸類、水酸化ナトリウム、
水酸化カリウム、等のようなアルカリ類が挙げられる。また、水素化リ
チウムアルミニウム等の還元剤などを使用して保護基を脱離することも
5 できる。

加水分解の方法としては、上記のようにして得られた重合体を0.0
1N～10N、好ましくは0.1N～5Nの酸またはアルカリに溶解さ
せる。反応温度は0～100℃、好ましくは10～80℃、より好まし
10 くは20～40℃、反応時間1分～200時間程度、より好ましくは3
0分～100時間、最も好ましくは1～2時間
とするのが望ましい。

このようにして加水分解することにより、片末端に糖残基、他末端に
糖以外の官能基を定量的に有する式（I）で表されるポリエチレンオキ
シド誘導体が選択的に得られる。
15

反応終了後には、ジエチルエーテル、イソプロピルアルコール、ヘキ
サンなどのポリエチレンオキシドを溶解させない液中に反応液を投入す
ることにより、沈殿物として目的とするポリエチレンオキシド誘導体を
単離することが出来る。また、カラムクロマトグラムによる方法、透析、
20 限外濾過、吸着剤処理などの方法によっても単離精製することが出来る。

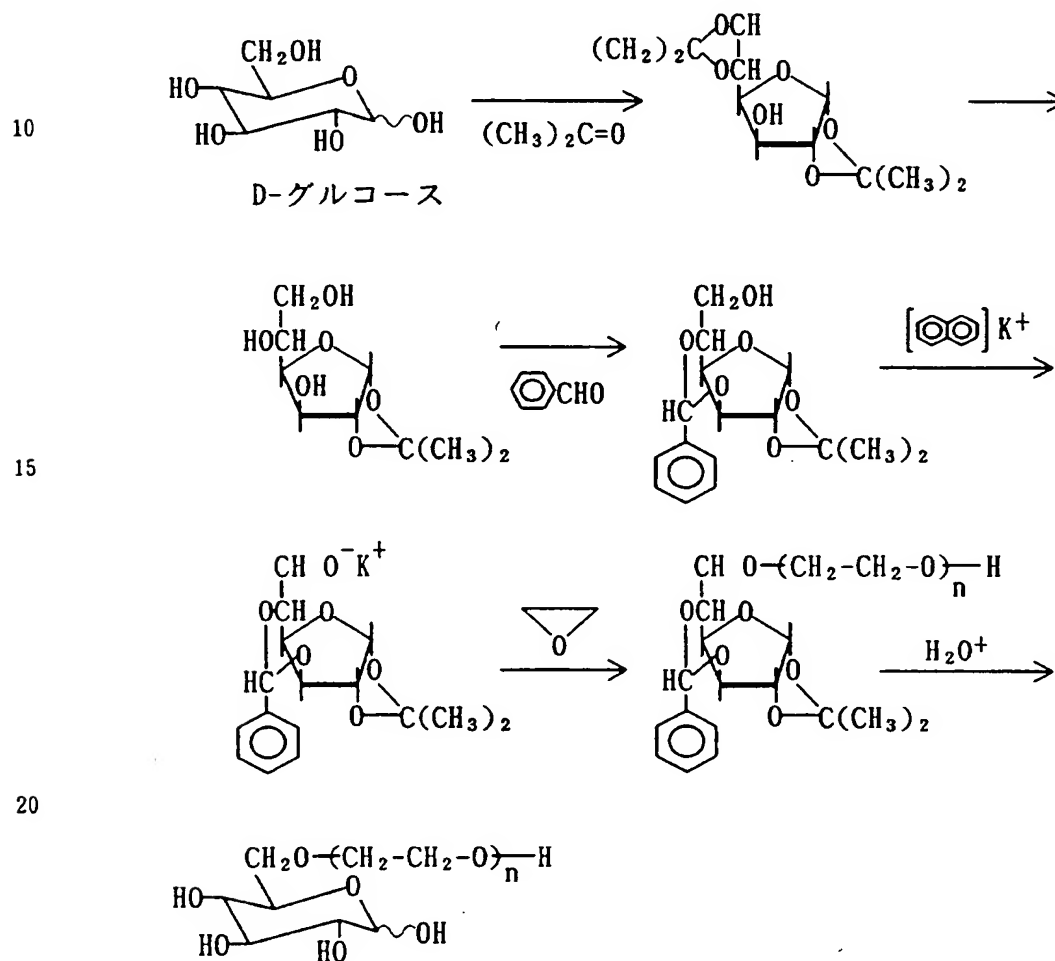
こうして、本発明によれば分子量分布の狭い、所望の分子量を有する、
一峰性の式（I）で表される誘導体が提供される。これらは生物学的利
用能に優れていることが予期される新規ヘテロテレケリックオリゴマー
またはポリマーである。

以下、具体例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明をこれらに限定することを意図するものでない。

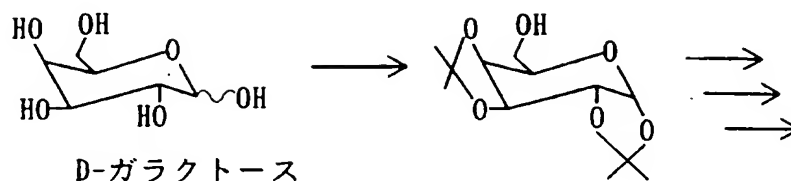
代表的な反応スキーム：

本発明の態様である還元型炭水化物残基を一端に有するヘテロ二価ポリ
5 リ（エチレングリコール）の合成に関する反応系を、本発明の理解のし易さのために示す。

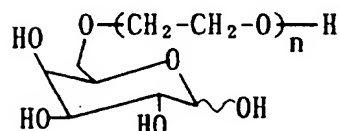
（出発原料：グルコース）



（出発原料：ガラクトース）

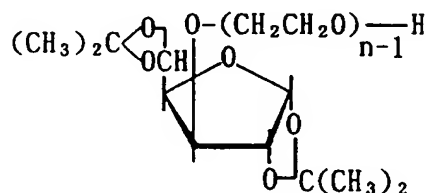


5

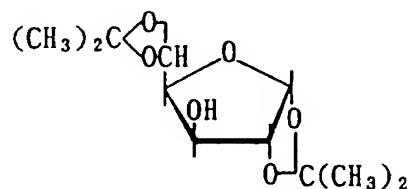


実施例 1 1, 2 ; 5, 6 - ジー O - イソプロピリデン - D - グルコフ

10 ラノース - 3 - O - ポリエチレンオキシドの製造



- 15 (1) D-グルコース 100 g をアセトン 660 ml に溶解させ、塩化亜鉛 80 g と 85% リン酸水溶液 2.7 ml を加えた後、室温で 32 時間反応させた。未反応の D-グルコースをろ別後、ろ液を 2.5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。塩をろ別し、減圧乾固した。残留物を水 100 ml で溶解させ、生成物をクロロホルム抽出し (100 ml × 3)、脱水
- 20 後、減圧乾固し、黄色固体を得た。リグロインにより再結晶して式、

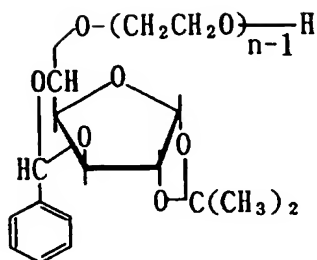


の1, 2 ; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース (D I G) を得た。収量63.6 g (43.6%)。

- (2) 反応容器にD I G 260mg、THF 20mlおよびカリウムナフタレンの0.5mol/L-テトラヒドロフラン溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、3-O-カリウム-1, 2 ; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノースを生成させた。この溶液にエチレンオキシド5.7gを加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2日間反応後、少量の水を加え反応の停止させた後、反応液をエーテルに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。得られた沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は5.6g (94%) であった。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は2500であった(図1参照)。

- 得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルより、このポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)のユニットを有し、 α -末端に1, 2 ; 5, 6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された(図2参照)。このスペクトルの積分比より求めたポリマーの数平均分子量は2400であった。

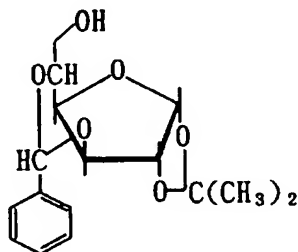
- 20 実施例2 3, 5-O-ベンジリデン-1, 2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース-6-O-ポリエチレンオキシドの製造



5

(1) DIG 10 g をメタノール 40 ml に溶解させ、0.8%の硫酸水溶液 50 ml を加えて室温下 23 時間静置した後、炭酸バリウムを加えて中和し、10 分間煮沸後、塩をろ別した。溶媒留去後得られた白色固体 (7.5 g) にベンズアルデヒド 18 ml と塩化亜鉛 6.0 g を加えて室温

10 下 6 時間激しく攪拌した。得られた試料をベンゼンから再結晶して式



15

の 3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース (BIG) を得た。収量 1.8 g (17.5%)。

(2) 反応容器に BIG 308 mg、THF 20 ml およびカリウムナフタレンの 0.5 mol/L のテトラヒドロフラン溶液 2 ml を加え、アルゴン雰囲気下 3 分間攪拌し、6-O-カリウム-3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノースを生成させた。この溶液にエチレンオキシド 5.3 g を加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2 日間反応後、少量の水を加えて反応停止させた後、反応液をエーテルに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。得られた沈殿をベンゼンからの凍結乾

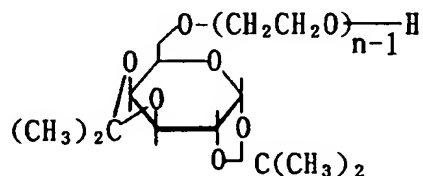
20

燥によって精製した。この収量は3.5 g (63%) であった。ゲルパー
ミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性で
あり、ポリマーの数平均分子量は1800であった(図5参照)。

- 得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴
5 スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)のユニッ
トを有し、 α -末端に3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデ
ン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的
に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された(図4
参照)。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの数平均
10 分子量は2000、であった。

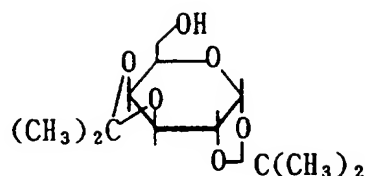
実施例3 1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン-D-ガラクト
ピラノース-6-O-ポリエチレンオキシドの製造

15



20

(1) ガラクトース50 gをアセトン1ℓに溶解させ、無水硫酸銅10
0 g、濃硫酸5 mlを加え、室温下で24時間攪拌して反応させた。反応
終了後、未反応物をろ別し、ろ液を水酸化カルシウム水溶液で中和した。
不要な塩をろ別した後溶媒を減圧留去し減圧蒸留し、式



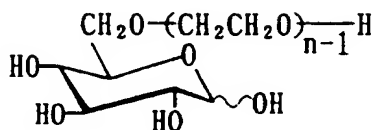
5

の1, 2 ; 3, 4-ジ-O-イソプロピリデン-D-ガラクトピラノースを得た。収量35 g (48%)。

反応容器に上記で得られた化合物180 mg、THF 15 mlおよびカリウムナフタレンの0.5 mol/Lのテトラヒドロフラン溶液2 mlを加え、
 10 アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、6-O-カリウム-1, 2 ; 3, 4-ジ-O-イソプロピリデン-D-ガラクトピラノースを生成させた。この溶液にエチレンオキシド4.4 gを加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2日間反応後少量の水を加え反応停止させた後、反応液をエーテルに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。得られた沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によっ
 15 て精製した。この収量は1.7 g (38%)。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は3500であった(図5参照)。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)のユニッ
 20 トを有し、 α -末端に1, 2 ; 3, 4-ジ-O-イソプロピリデン-D-ガラクトピラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された(図6参照)。このスペクトルの積分比より求めたポリマーの数平均分子量は3300であった。

実施例 4 下記一般式で表される化合物の製造



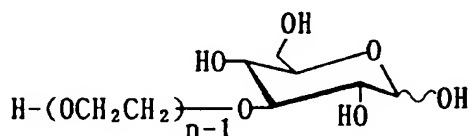
5

実施例 2 で得られたポリエチレンオキシド誘導体 50 mg を 90 vol% トリフルオロ酢酸に溶解させ、室温下、40 分間静置した。反応後溶媒を減圧留去し、ゲル濾過によって精製した。収量 47 mg (94%)。得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド (PEO) のユニットを保持し、糖残基のベンジリデンおよびイソプロピリデン保護基のピークが完全に消失し、6 位の水酸基に定量的にポリエチレンオキシド鎖を有するグルコースであることが確認された (図 7 参照)。

10

実施例 5 下記一般式で表される化合物の製造

15



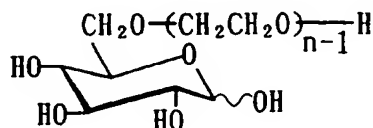
20

実施例 1 で得られたポリエチレンオキシド誘導体 50 mg を 90 vol% トリフルオロ酢酸に溶解させ、室温下、40 分間静置した。反応後溶媒を減圧留去し、ゲル濾過によって精製した。収量 40 mg (80%)。得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド (PEO) のユニットを保持し、糖残基の二つのイソプロピリデン保護基のピークが完全に消

失し、3位の水酸基に定量的にポリエチレンオキシド鎖を有するグルコースであることが確認された。

実施例6 下記一般式で表される化合物の製造

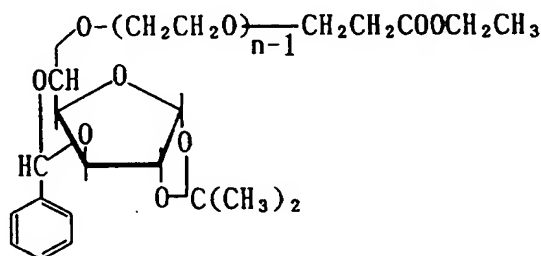
5



実施例3で得られたポリエチレンオキシド誘導体50mgを90vol%
トリフルオロ酢酸に溶解させ、室温下、40分間静置した。反応後溶媒
10 を減圧留去し、ゲル濾過によって精製した。収量45mg(90%)。得
られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペ
クトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)のユニット
を保持し、糖残基のベンジリデン基とイソプロピリデン保護基のピーク
が完全に消失し、6位の水酸基に定量的にポリエチレンオキシド鎖を有
15 するガラクトースであることが確認された。

実施例7 下記一般式で表される化合物の製造

20

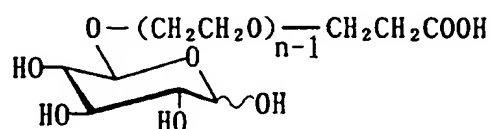


反応容器に実施例2の工程(1)で得られた化合物308mg、THF
20mlおよびカリウムナフタレンの0.5mol/Lのテトラヒドロフラン
溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、6-O-カリウム-3,

5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノースを生成させた。この溶液にエチレンオキシド5.3gを加え、一気圧、室温下2日間攪拌を行った。この反応溶液に3-ブロモプロピオン酸エチル0.2gを含むジメチルスルホキシド溶液10mlを添加し、室温で24時間反応させ、化学修飾した。この溶液をエーテルに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。得られた沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は3.0g(48%)。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は2000であった。

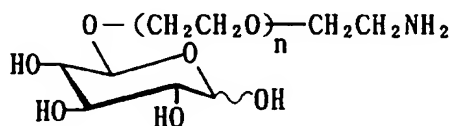
10 得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりポリエチレンオキシド鎖および3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グリコフラノース残基に基づくピーク(3.6ppm(PEO):1.2、1.5ppm(イソプロピリデン)、3.8、4.0、4.2、4.4、4.5、4.6、6.0ppm(グルコフラノース)に
15 加え新たに、導入したプロピオン酸エチルエステルに基づくピークが現れ(1.2、2.3ppm)、糖残基に3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端に3-エトキシオキソプロピル基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。

20 実施例8 下記一般式で表される化合物の製造



実施例7で得られたポリエチレンオキシド誘導体50mgを90vol%トリフルオロ酢酸に溶解させ、室温下、40分間静置した。反応後溶媒を減圧留去し、ゲル濾過によって精製した。収量43mg(86%)。得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)のユニットを保持し、糖残基のベンジリデンおよびイソプロピリデン保護基のピークおよびエステルのピークが完全に消失し、 α -末端に6位で結合したグルコース残基を有し、 ω -末端に3-カルボキシエチル基を有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。

10 実施例9 下記一般式で表される化合物の製造

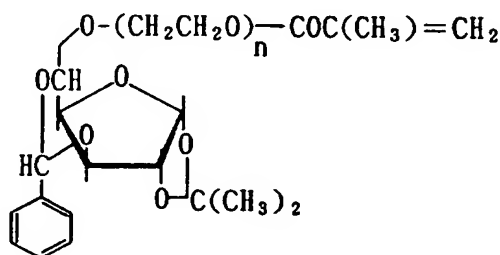


15 (1) 反応容器に実施例2の工程(1)で得られた化合物(5)308mg、THF20mlおよびカリウムナフタレンの0.5mol/L-テトラヒドロフラン溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、6-O-カリウム-3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノースを生成させた。この溶液にエチレンオキシド5.3gを加え、
20 一気圧、室温下2日間攪拌を行った。この反応溶液にN-(2-ブロモエチル)フタルイミド0.4gを含むジメチルスルホキシド溶液10mlを添加し、室温で24時間反応させ、化学修飾した。この溶液をエーテルに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。得られた沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。

(2) 得られたポリエチレンオキシド誘導体 50 mg を 90 vol% トリフル
 ルオロ酢酸に溶解させ、室温下、40 分間静置した。反応後溶媒を減圧
 留去し、ゲル濾過によって精製した。収量 40 mg (80%)。得られた
 ポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトル
 5 よりこのポリマーはポリエチレンオキシド (PEO) のユニットを保持
 し、糖残基のベンジリデンおよびイソプロピリデン保護基のピークが完
 全に消失し、新たにアミノエチル基に基づくピークが現れた (2.75。
 3.06 ppm)。これらより α -末端に 6 位で結合したグルコース残基を
 有し、 ω -末端に 2-アミノエチル基を有するヘテロテレケリックオリゴ
 10 マーであることが確認された。

実施例 10 下記一般式で表される化合物の製造

15



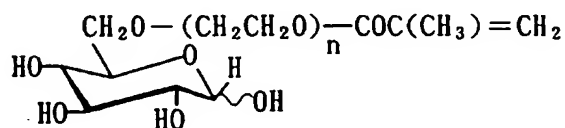
反応容器に実施例 2 の工程 (1) と同様にして得られた化合物 308
 mg、THF 20 ml およびカリウムナフタレンの 0.5 mol/L-テトラヒ
 ドロフラン溶液 2 ml を加え、アルゴン雰囲気下 3 分間攪拌し、6-カリ
 20 ウム-3,5-O-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフ
 ラノースを生成させた。この溶液にエチレンオキシド 5.3 g を加え、
 一気圧、室温下攪拌を行った。2 日反応後無水メタクリル酸 2.0 g を加
 えさらに室温で 48 時間反応させた後、反応液をエーテルに注ぎ、生成
 ポリマーを沈殿させた。得られた沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によっ

て精製した。この収量は4.2 g (75%)。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は1800であった。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴
 5 スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシドオキシド (PEO) とユニットを有し、 α -末端に3,5-ベンジリデン-1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端にメタクリロイル基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。また、メタクリロイル基の導入は赤外吸収スペクトルで1700
 10 cm^{-1} 付近にエステルカルボニルの吸収が観察されることから確認された。

NMRスペクトル (δ , ppm) : 1.3 (s)、1.5 (s)、1.9 (s)、3.7 (s)、3.9 (s)、4.0 (s)、4.2 (s)、4.4 (s)、4.6 (d)、5.6 (s)

15 実施例 11 下記一般式で表される化合物の製造



20 実施例 10 で得られたポリエチレンオキシド誘導体 50 mg を 97 vol % 酢酸に溶解させ、室温下、40 分間静置した。反応後溶媒を減圧留去し、ゲル濾過によって精製した。収量 45 mg (90%)。得られたポリマーの重水中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド (PEO) のユニットを保持し、糖残基のベンジリ

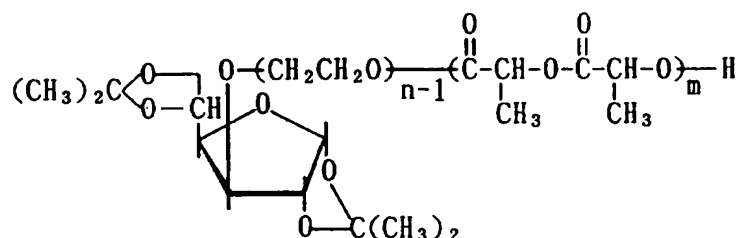
デンおよびイソプロピリデン保護基のピークが完全に消失し、6位の水酸基に定量的にポリエチレンオキド鎖を有するグルコースであることが確認された。また、メタクリロイル基は赤外吸収スペクトルで1700 cm^{-1} 付近にエステルカルボニルの吸収が観察されることから残存して

5 いることが確認された。

NMRスペクトル (δ , ppm) : 1.9 (s)、3.7 (s)、4.6 (s) (β)、4.8 (s)、5.2 (s) (α)、5.6 (s)、6.2 (s)

実施例 12 下記一般式で表される化合物の製造

10



15 反応容器に、実施例1の工程(1)で得られる化合物130mg、THF 20mlおよびカリウムナフタレンの0.5mol/L THF溶液 1mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、3-O-カルウム-1,2:5,6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノースを生成させた。この溶液にエチレンオキシド3.1gを加え、一気圧、室温下攪拌を行な

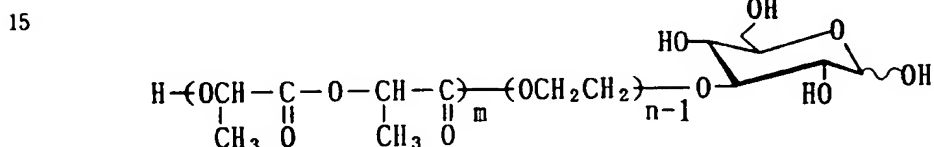
20 た。2日間反応後、L-ラクチドのTHF溶液(2mol/L) 20mlを加え、室温下1時間攪拌して重合させた。反応終了後、反応液を2-プロパノール15ℓ中に注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離によりポリマーを回収後、ベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は7.6g(85.8%)であった。

ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは、一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は19,000であった。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルより、このポリマーはポリエチレンオキシド (PEO) およびポリラクチド (PLA) 両方のセグメントを有するブロックポリマーであり、 α -末端に1,2:5,6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース残基を有し、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有することが確認された。PEOおよびPLAのセグメント長はそれぞれ数平均分子量で6300および12,900であった。

10 NMRスペクトル (δ , ppm) : 1.3 (d)、1.5 (d)、1.6 (s)、3.6 (s)、3.9 (s)、4.0 (s)、4.1 (s)、4.2 (s)、4.6 (s)、5.2 (s)、5.8 (s)

実施例 13 下記一般式で表される化合物の製造



実施例 12 で得られたブロックポリマー 40 mg を 8 : 2 (v/v) トリフルオロ酢酸-水溶液 2 ml に溶解し、室温下 1 時間攪拌した。

20 反応酢溶液を -20°C の 2-プロパノール 20 ml に滴下し、ポリマーを沈殿させた。遠心分離後、減圧乾燥によってポリマーを精製した。収量 31.1 mg (78.0%) 回収したポリマーの数平均分子量はゲルパーミエーションクロマトグラフィーおよび NMR より、PEO、PLA のセグメントがそれぞれ 6300 および 11,500 であり、80% トリ

フルオロ酢酸処理により主鎖はほとんど切断されていないことがわかった。一方、NMRより糖残基の保護基のイソプロピリデンのシグナルは消失し、代わって還元糖アノメリックプロトンのシグナルが観られ、定量的脱保護を確認した。

- 5 NMRスペクトル (δ , ppm) : 1.6 (s)、3.6 (s)、4~5 (m)、5.2 (s)、6.1 (s) (β)、6.4 (s) (α)

実施例 1 4 高分子ミセルの調製

- 実施例 1 2 で得られるポリマー 1 0 0 mg をジメチルアセトアミド 2 0 ml に溶解させ、分画分子量 1 2, 0 0 0 ~ 1 4, 0 0 0 の透析チューブで
10 水に対して 2 4 時間透析した（水は 3、6、9 時間で交換）。この溶液を動的光散乱で解析したところ、平均粒子径 4 0 nm のミセル形成が確認された。この高分子ミセルの臨界ミセル濃度は 5 mg / ℓ であった。

実施例 1 5 高分子ミセルの調製

- 実施例 1 4 と同様に実施例 1 3 で得られたポリマーから高分子ミセル
15 を調製したところ、平均粒径 4 0 nm、臨界ミセル濃度 5 mg / ℓ の安定なミセルが得られた。

産業上の利用可能性

- 本発明によれば、ポリエチレンオキシドセグメントまたはポリエチレンオキシドセグメントおよびポリエステルセグメントを有し、その片末端
20 端に糖残基を、そして他末端に異なる官能基を有する一峰性のヘテロテレケリックオリゴマーまたはポリマーが提供される。これらのオリゴマーまたはポリマーは、その構成成分から生物学的利用能に優れていることが予測され、かつ両末端の相互に異なる官能基を有するので、オリゴマーまたはポリマー自体により、あるいは両末端の官能基を利用して、

薬物やその他の活性物質の担持担体として利用可能である。したがって、
本発明は、オリゴマーまたはポリマーの製造業をはじめ、医薬製造業、
診断試薬の製造業における利用可能性を有する。

5

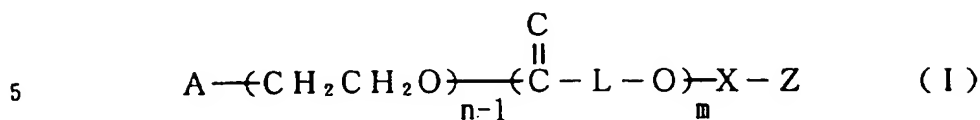
10

15

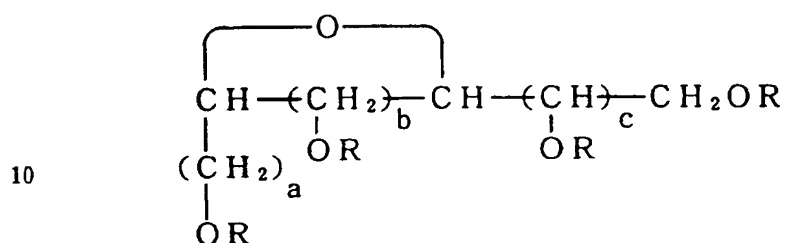
20

請 求 の 範 囲

1. 下記式 (I) で表れるポリエチレンオキシド誘導体：

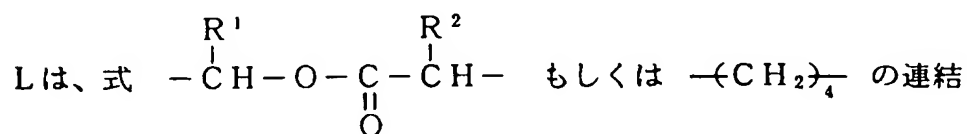


式中、Aは、式



(ここで、基Rは、それぞれ独立して、その中の1個が隣接するメチレン基と酸素原子を介して共有結合する結合手を表し、そして他のRが酸素原子またはC₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルカルボニルまたはトリ-C₁₋₅アルキルシリル（これらのアルキルは同一もしくは異なっている）であるか、あるいは2個のRが一緒になって、それらが結合する酸素原子と共にアセタールを形成するC₃₋₅アルキリデンもしくはC₁₋₃アルキルでメチンが置換されていてもよいベンジリデンであり、aは0もしくは整数1であり、bは2もしくは3の整数であり、そしてcは0もしくは整数1である）の糖残基を表し、

nは5～10,000の整数であり、



基（ここで、 R^1 および R^2 は独立して、水素原子 C_{1-6} アルキル、アリアルもしくは C_{1-3} アルキルアリアルである）を表し、

m は0または2～10,000の整数であり、

X は単結合または $-CH_2CH_2-$ であり、そして

- 5 Z は、 X が単結合の場合、水素原子もしくはアルカリ金属であるか、アクリロイル、メタクリロイル、シンナモイルもしくは p -トルエンシルホニルであるか、またはアリル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、ビニルベンジル、ジ
10 $-C_{1-5}$ -アルキルオキシ- C_{2-3} アルキルもしくはアルデヒド- C_{2-3} アルキルであり、あるいは、 X が $-CH_2CH_2-$ であって、 m が0である場合は、ヒドロキシル、メルカプト、アミノもしくはハロゲン原子である。

2. m が0である請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。 3. m が2～10,000の整数である請求の範囲第1項記載の

- 15 ポリエチレンオキシド誘導体。

4. A の糖残基がグルコース、ガラクトース、マンノース、フルクトース、リボースおよびキシロースからなる群の単糖類に由来する請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。

5. 糖残基の結合手以外の R が、水素原子である請求の範囲第1項記
20 載のポリエチレンオキシド誘導体。

6. 糖残基の結合手以外の2個の R が一緒になつてイソプロピリデン、ベンジリデン、1-ブチリデン、2-ブチリデン、3-ペンチリデンおよびメチルベンジリデンからなる群から選ばれる1種または2種である請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。

7. n が10～200の整数である請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。

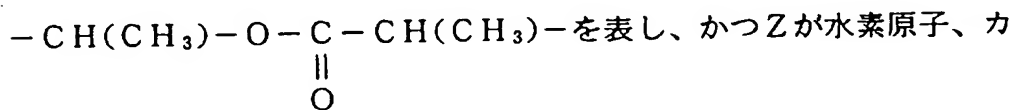
8. X が単結合であり、そして Z が水素原子またはカリウムである請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。

5 9. X が単結合であり、そして Z がアクリロイル、メタクリロイルもしくは p -トルエンスルホンニルである請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。

10 10. X が単結合であり、そして Z がアリル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、2-アミノエチルもしくはビニルベンジルである請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。

11. X が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であって、 m が0であり、そして Z がメルカプト、塩素、臭素またはヨウ素である請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。

15 12. A の糖残基がグルコースまたはガラクトースであり、糖残基の結合手以外の R が水素原子であるかあるいは2個の R が一緒になってイソプロピリデンまたはベンジリデンの1種または2種であり、 n が10～200であり、 m が0または5～200であり、 L が式

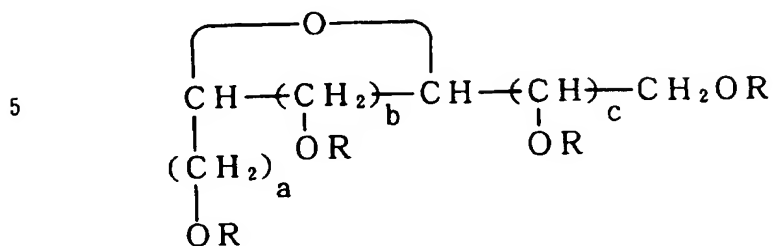


20

リウムイオン、アクリロイル、メタクリロイル、 p -トルエンスルホンニル、アリル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチルまたはビニルベンジルである請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体。

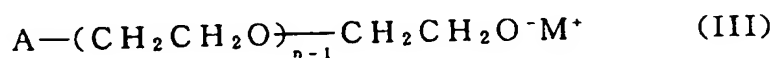
13. 請求の範囲第1項記載のポリエチレンオキシド誘導体の製造方法であって、

(1) 式 (II)



(式中、基Rは、それぞれ独立して、その中の1個がアルカリ金属(M)を表し、そして他のRがC₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルカルボニルまたはトリ-C₁₋₅アルキルシリル(これらのアルキルは同一もしくは異なっている)であるか、あるいは2個のRが一緒になって、それらが結合する酸素原子と共にアセタールを形成するC₃₋₅アルキリデンもしくはC₁₋₃アルキルでメチンが置換されていてもよいベンジリデンであり、aは0もしくは整数1であり、bは2もしくは3の整数であり、そしてcは0もしくは整数1である)で表れる重合開始剤の存在下で、エチレンオキシドを重合させる工程、

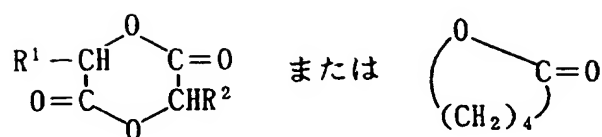
(2) 必要により、工程(1)で得られた式(III)



(式中、Aおよびnは、式(I)について定義したとおりである)で表れるオリゴマーまたはポリマーを、

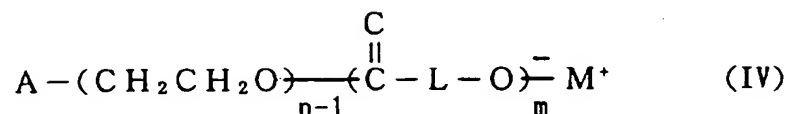
(i) 加水分解するか、あるいは

(ii) 式



(式中、 R^1 および R^2 は、式(I)について定義したとおりである)

5 と反応させて、式(IV)



10 (式中、A、L、mおよびmは、式(I)について定義したとおりである)

で表れるオリゴマーまたはポリマーを得て、

(3) 必要により、工程(1)または(2)で得られるいずれかのオリ
ゴマーまたはポリマーと、

15 (i) アクリル酸、メタクリル酸もしくはp-トルエンスルホン酸ま
たはその反応性誘導体と反応させるか、

(ii) 式(V)



20 (式中、haloは塩素、臭素またはヨウ素であり、そしてEはアリル、カ
ルボキシメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチ
ル、ビニルベンジル、N-フタルイミドエチル、N-フタルイミドプロピ
ルまたはN-フタルイミドブチルである)

で表れるハロゲン化物を反応させる工程、ならびに

(4) 必要により、糖残基Aの前記結合手以下の基Rを、脱離する工程、
を含んでなる方法。

1 4. 水性溶媒中で、活性成分として請求の範囲第 3 項記載の誘導体
を含んでなる高分子ミセル。

5

10

15

20

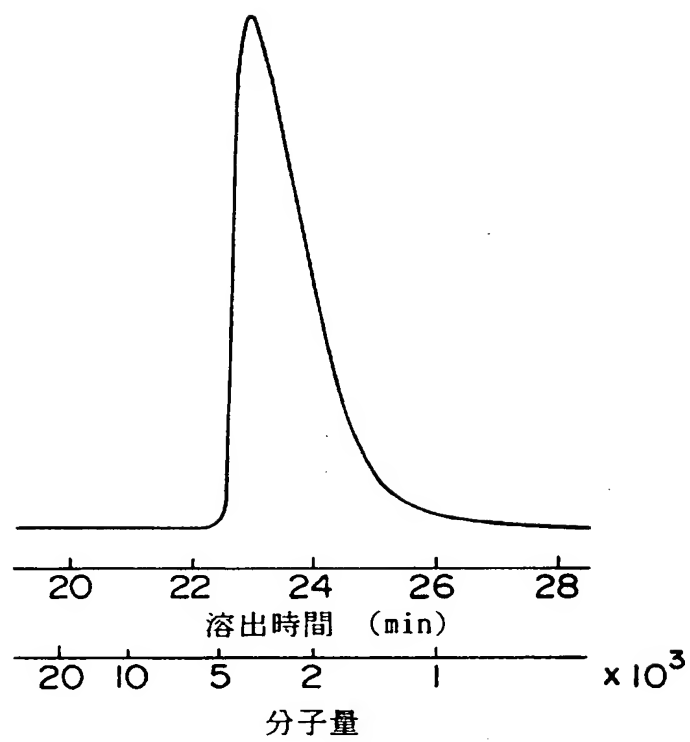


図 1

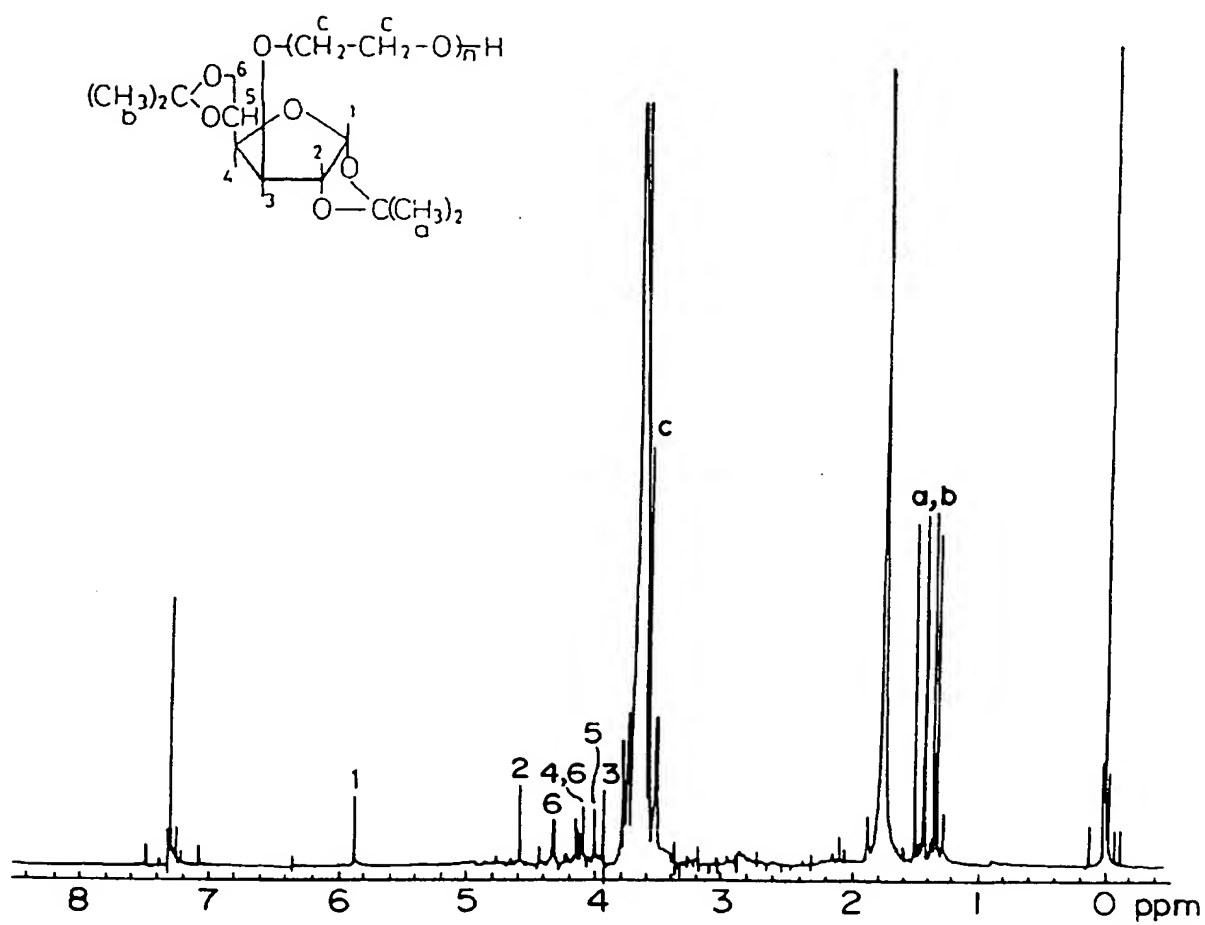


图 2

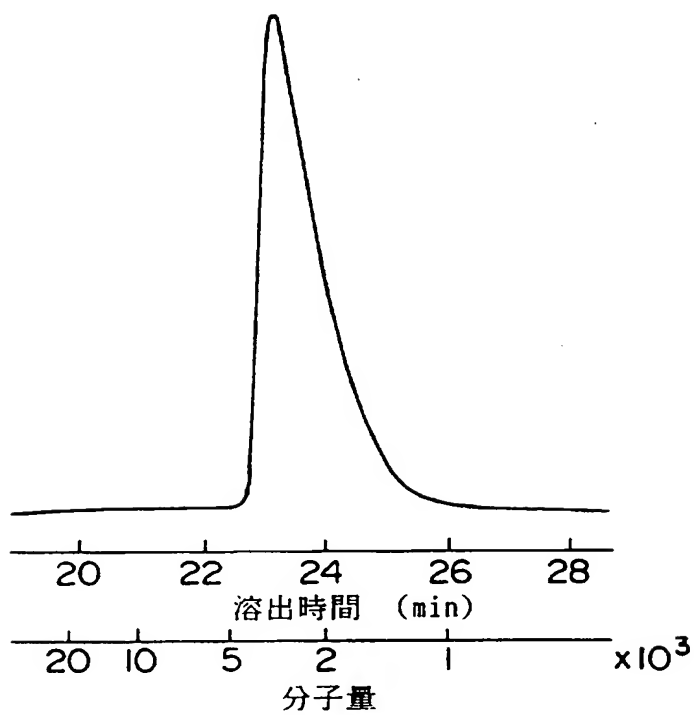
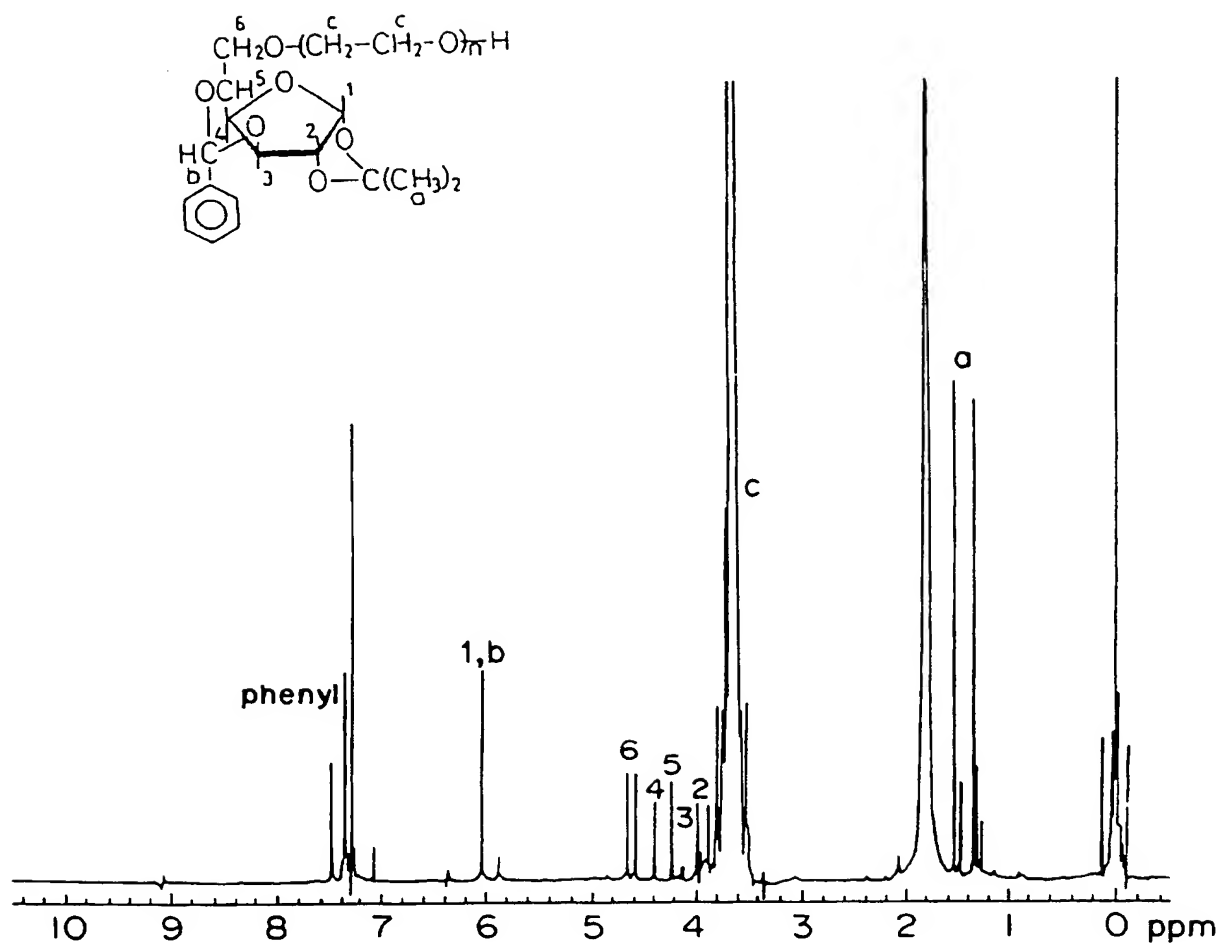


図 3



⊗ 4

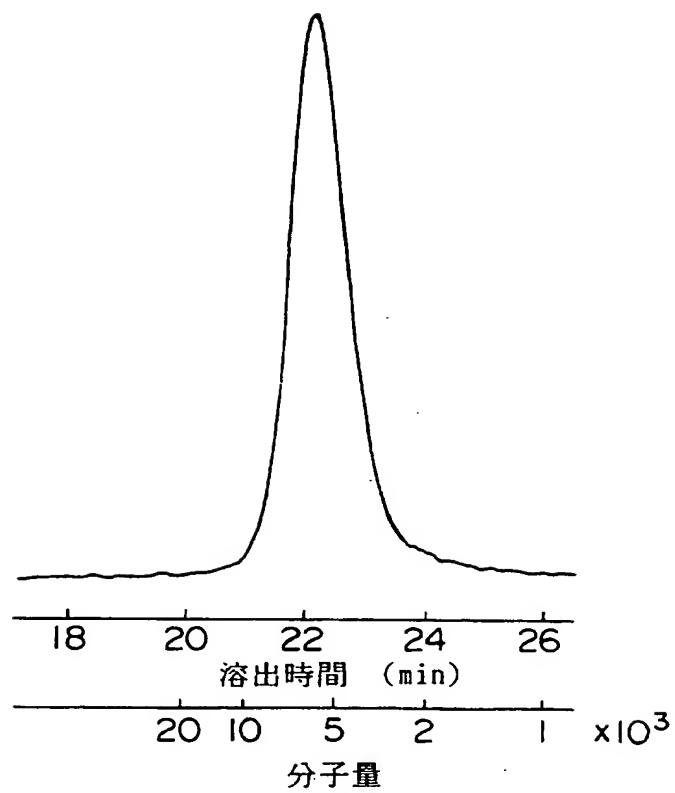
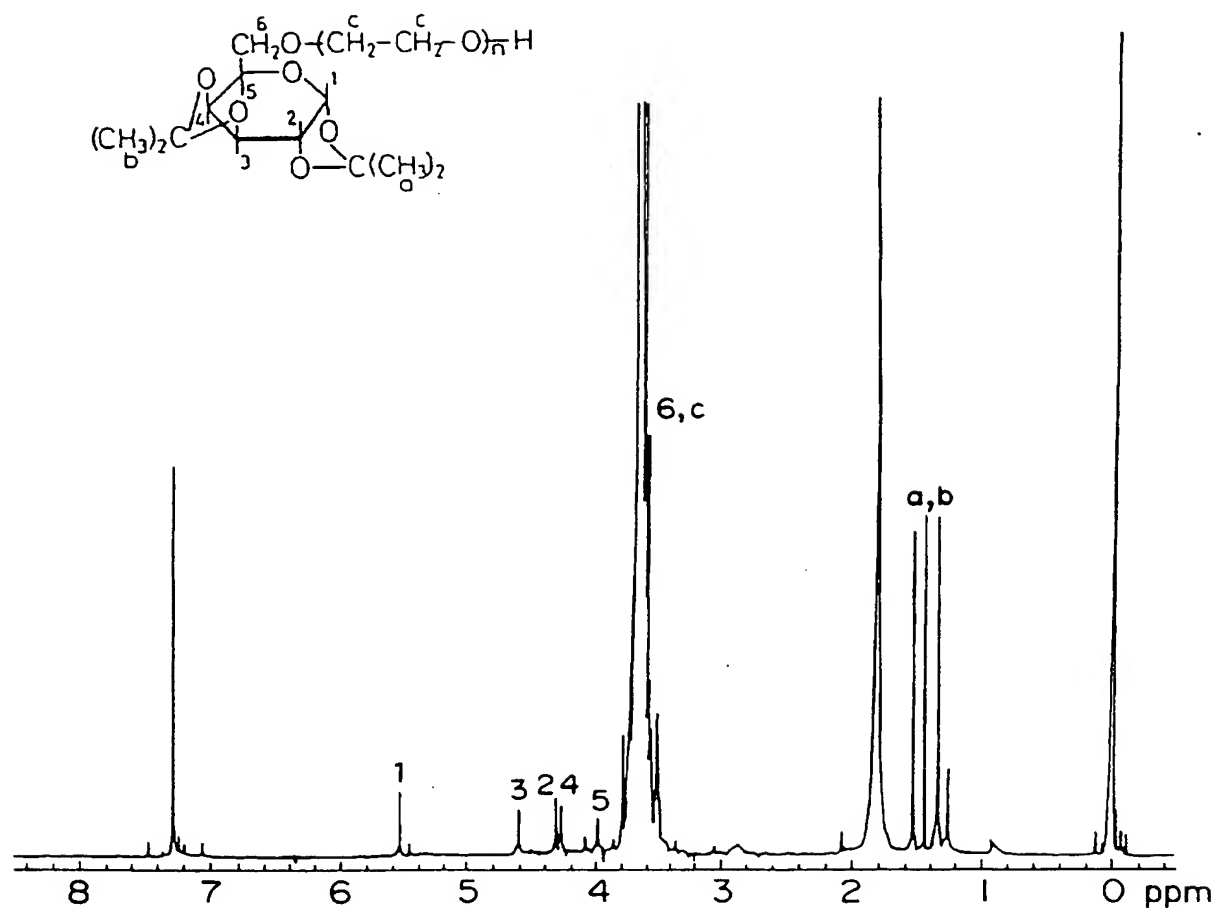
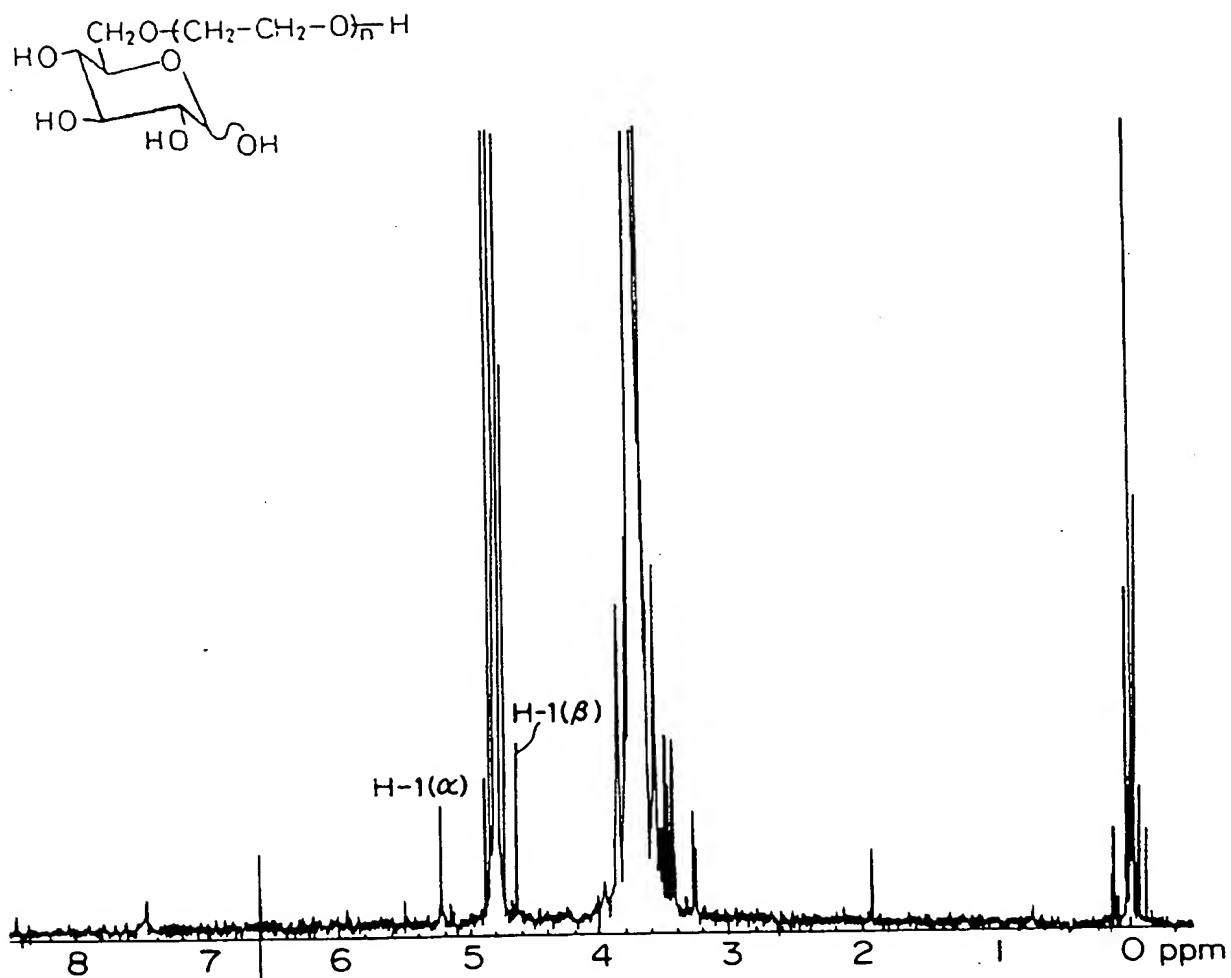


図 5



⊗ 6



7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C08G65/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C08G65/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926 - 1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971 - 1996
Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994 - 1996

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 63-152393, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), June 24, 1988 (24. 06. 88) Claim, 1st line from the bottom, lower left column to 3rd line from the bottom, lower right column, lines 7 to 16, lower right column, page 4 & EP, 251304, A2 & US, 5037969, A	1-5, 7-8, 12-14 6, 9-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
May 31, 1996 (31. 05. 96)

Date of mailing of the international search report
June 11, 1996 (11. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁶ C08G65/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁶ C08G65/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
日本国実用新案公報 1926年～1996年
日本国公開実用新案公報 1971年～1996年
日本国登録実用新案公報 1994年～1996年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 63-152393, A (武田薬品工業株式会社) 24. 6月. 1988 (24. 06. 88), 特許請求の範囲, 第3頁左下欄下から第1行～右下欄下から第3行, 第4頁右下欄第 7行～第16行 & EP, 251304, A2 & US, 5037969, A	1-5, 7-8, 12-14 6, 9-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
31. 05. 96

国際調査報告の発送日

11.06.96

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
原 田 隆 興

印

4 J 9167

電話番号 03-3581-1101 内線 3458